Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. W. BLOTEVOGEL)

Quantitative Untersuchungen an den Nebennieren der weißen Maus nach längerer Insulinbehandlung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Bruno Mikeleitis

*

Breslau 1940

Druck von R. Wagner Sohn in Weimar

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. W. BLOTEVOGEL)

Quantitative Untersuchungen an den Nebennieren der weißen Maus nach längerer Insulinbehandlung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Bruno Mikeleitis

*

Breslau 1940

Druck von R. Wagner Sohn in Weimar

D 2

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Universität Breslau

1. Referent: Doz. Dr. Wallraff
2. " : Prof. Dr. Blotevogel
Dekan : Prof Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus dem Anatomischen Anzeiger Bd. 89, Heft 22, 1940.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau,
[Direktor: Professor Dr. W. Blotevogel].)

Quantitative Untersuchungen an den Nebennieren der weißen Maus nach längerer Insulinbehandlung.

Von Bruno Mikeleitis.

Mit 6 Abbildungen im Text.

I. Einleitung.

An der hormonalen Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels im tierischen Organismus sind bekanntlich neben anderen Hormondrüsen in erster Linie das Pankreas und die Nebennieren beteiligt. Untersuchungen an normalen und Vitamin B_1-frei ernährten Mäusen (1) haben gezeigt, daß das Insulin bei der weißen Maus stets nur Glykogenolyse in der Leber und Verbrennung des Traubenzuckers in den Geweben bewirkt. Andererseits führte aber auch nur die Verabreichung von Traubenzucker und Vitamin B_1 zur Bildung von Glykogen in der Mäuseleber. Entgegen den vielen sich wider-

sprechenden Ansichten im Schrifttum über die Wirkungsweise des Insulins bei Tierversuchen und beim Menschen, erscheint diese somit bei der weißen Maus relativ einfach und übersichtlich. Es lag daher auch nahe, das Verhalten der Nebennieren bei dieser Tierart nach künstlicher Zufuhr von Insulin zu untersuchen. Das Adrenalin gilt als der hormonale Antagonist des Insulins insofern, als es die Glykogenolyse fördert, die Glykogenbildung dagegen hemmt. Wenn diese Auffassung von der glykogenolysierenden Wirkung des Adrenalins allgemein gültig ist, würde das Adrenalin allerdings bei der weißen Maus nicht antagonistisch, sondern synergistisch wirksam sein, da in diesem Falle auch Insulinzufuhr den Abbau des Leberglykogens zur Folge hat. Neuerdings mißt man außerdem noch der Nebennierenrinde eine besondere Bedeutung im Kohlehydratstoffwechsel bei. So haben Verzar und Laszt (2) gefunden, daß die Nebennierenrinde eine ausschlaggebende Rolle bei den Phosphorylierungsvorgängen im Organismus spielt. Glukose und Fette können nicht ohne vorhergehende Phosphorylierung, d. h. Veresterung mit Phosphorsäure, resorbiert werden. Poll (8), Mainzer (3) und Hofmann (4) fanden, daß bei gröberen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels oder auch bei künstlicher Insulinbehandlung die Nebennieren in Mitleidenschaft gezogen waren. Große Insulingaben hatten Herabsetzung der Chromierbarkeit der Marksubstanz und Unregelmäßigkeiten bis völlige Unordnung in der Zellstruktur der Rinde zur Folge. Diese Veränderungen der Nebenniere sind rein histologischer Natur und haben daher qualitative Bedeutung. Nicht minder wichtig als eine solche qualitative Untersuchung der Nebennieren nach Insulinbehandlung erschien eine quantitative Untersuchung. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Nebennieren von weißen Mäusen, insbesondere auch die Größenverhältnisse von Mark- und Rindenanteilen, nach längerer Behandlung der Tiere mit kleinen Insulindosen untersucht.

Werkstoff und Untersuchungsart.

Als Versuchstiere wurden nur ausgewachsene männliche Mäuse eigener Zucht mit einem Körpergewicht von über 14 g verwandt. Wie Hett (6) nachgewiesen hat, bleibt das Nebennierengewicht bei weißen Mäusen, wenn sie ein Körpergewicht von 13 und mehr Gramm erreicht haben, nahezu konstant. Eine Versuchsserie wurde stets aus einem größeren Wurf angesetzt und dabei ein Tier als Kontrolle

verwandt. Alle Tiere bekamen die gleiche Normalkost, bestehend aus Hafer, Brot und Milch. Die Versuchstiere erhielten zweimal am Tage, zur gleichen Zeit mittags und abends, Insulin Bürger in frischer Verdünnung subkutan injiziert. In den ersten Tagen wurde je $^1/_{200}$ E Insulin verabfolgt, dann $^1/_{150}$ E und schließlich $^1/_{100}$ E, die Krampfdosis der weißen Maus. Sämtliche Tiere wurden dekapitiert. Von jedem Tier wurde eine Gewichtskurve angelegt. Die Nebennieren wurden in Müller-Formol fixiert, unter gleichen Bedingungen in Paraffin eingebettet und in Serien von 10 μ Schnittdicke zerlegt. Färbung: Haematoxylin-Eosin. Bei 120facher Vergrößerung wurden Mark und Rinde mit der üblichen Papierauswertungsmethode bestimmt.

Zur exakten Sicherung der Befunde wurden in üblicher Weise die Streuungen der Durchschnittswerte und der Differenzen zwischen den bei normalen und behandelten Tieren gefundenen Werten ermittelt und der Beurteilung zugrunde gelegt.

Befunde.

In Abb. 1 sind 22 Versuchstiere angeführt, deren Nebennieren ausgewertet wurden. Die Tiere konnten in der Mehrzahl länger als 10 Tage, einige bis zu 15 und 18 Tagen, mit Insulin behandelt werden. Stellte sich bei den Tieren eine lebensbedrohliche Schockwirkung ein, wurden sie getötet, so daß also die Dauer der Versuchszeit von der Verträglichkeit der Insulinbehandlung abhängig gemacht wurde. Hierin zeigten sich, wie aus der Abb. 1 hervorgeht, gewisse zeitliche Unterschiede, die dadurch bedingt sein können, daß die Tiere zufällig bald früher oder später nach Beginn der Behandlung über eine so geringe Zuckerreserve verfügten, daß die verabfolgte Insulingabe einen tötlichen Schockzustand auslöste. In keinem Falle gelang es bei der eingeschlagenen Versuchsanordnung, die Tiere länger als 18 Tage am Leben zu erhalten. Tiere, die außerhalb der Beobachtungszeit zugrunde gingen, wurden für die Auswertung ausgeschieden. Die Höhe der Gesamtinsulingabe ist je nach Anzahl der Versuchstage verschieden, aber in jedem Falle relativ gering. Zwei Tiere mit je 18 Versuchstagen erhielten insgesamt 0,230 und 0,235 E Insulin gespritzt, alle anderen weniger. Während des 1. und 2. Tages der Behandlung nahmen sämtliche Tiere 1—2 g an Körpergewicht zu. Am 3. Tage folgte ein Gewichtssturz von ½—1 g.

Nr. der Versuchstiere	Gewicht der Maus in g		Versuchstage	Gesamtinsulingabe in E.	Rindengewicht in g Papier		Rindengewicht in %		Markgewicht in gr. Papier		Markgewicht in %		Gesamtgewicht von Rinde und Mark in g Papier		Besondere Bemerkungen
	vor der Behandlung	nach der Behandlung			l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	
1	15	16,5	5	0,055	76	77	82,2	81,9	16,5	17	17,8	18,1	92,5	94	$9 \times 1/200$ E $1 \times 1/100$ E
2	15	16,5	11	0,145	54	49	82,4	86,3	11,5	8	17,6	13,7	65,5	57	$9 \times 1/200$ E $10 \times 1/100$ E
3	15	16,5	11	„	54	52	83,7	83,2	10,5	10,5	16,3	16,8	64,5	62,5	„
4	15	16,5	11	„	61	59	81,9	81,9	13,5	13	18,1	18,1	74,5	72	„
5	15,5	16,5	11	„	58	54	83,5	83,7	11,5	10,5	16,5	16,3	69,5	64,5	„
6	15	15,5	11	„	57,5	52,5	84,6	84	10,5	10	15,4	16	68	62,5	$9 \times 1/200$ E $10 \times 1/100$ E
7	15	16,5	11	„	51,5	58	85,1	83,5	9	11,5	14,9	16,5	60,5	69,5	$9 \times 1/200$ E $10 \times 1/100$ E
8	15,5	16,5	11	„	58	50	82,3	83,3	12,5	10	17,7	16,7	70,5	60	„
9	15,5	17	11	„	68	58	81,4	83,5	15,5	11,5	18,6	16,5	83,5	69,5	„
10	15	16	11	„	93,5	53	82,8	81,5	19,5	12	17,2	18,5	113	65	„
11	16	17,5	18	0,230	85	75	86,7	87,7	13	10,5	13,3	12,3	98	85,5	$18 \times 1/200$ E $14 \times 1/100$ E
12	21	20,5	18	0,235	78,5	97	84,4	81,5	14,5	22	15,6	18,5	93	119	$17 \times 1/200$ E $15 \times 1/100$ E
13	16,5	17	10	0,095	91	58,5	81,6	82,4	20,5	12,5	18,4	17,6	111,5	71	$17 \times 1/200$ E $1 \times 1/100$ E
14	14	11,5	14	0,180	52	42	86,7	87,5	8	6	13,3	12,5	60	48	$10 \times 1/200$ E $13 \times 1/100$ E
15	18	20,5	14	„	83,5	80	84,3	82,9	15,5	16,5	15,7	17,1	99	96,5	$10 \times 1/200$ E $13 \times 1/100$ E
16	17	13,5	4	0,030	74,5	60	84,2	81,6	14	13,5	15,8	18,4	88,5	73,5	$6 \times 1/200$ E
17	20	18,5	15	0,202	80,5	71,5	85,2	85,6	14	12	14,8	14,4	94,5	83,5	$19 \times 1/200$ E $4 \times 1/150$ E $8 \times 1/100$ E
18	18,5	18,5	15	0,191	98,5	76,5	81,4	82,7	22,5	16	18,6	17,3	121	92,5	$19 \times 1/200$ E $4 \times 1/150$ E $7 \times 1/100$ E
19	20	19,5	15	0,202	85,5	63	83,8	85,1	16,5	11	16,2	14,9	102	74	$19 \times 1/200$ E $4 \times 1/150$ E $8 \times 1/100$ E
20	19	19	15	„	65	62	83,9	84,9	12,5	11	16,1	15,1	77,5	73	„
21	17	—	1	0,02	44,5	19,5	80,2	79,6	11	5	19,8	20,4	55,5	24,5	$1 \times 1/50$ E
22	9	—	1	0,02	40,5	29,5	84,4	86,8	7,5	4,5	15,6	13,2	48	34	$1 \times 1/50$ E

Abb. 1. Normal ernährte weiße Mäuse mit Insulin behandelt.

Vom 4. Tage ab stieg das Körpergewicht jedoch wieder um ½—1 g an und blieb dann bei den meisten Tieren bis zum Abschluß des Versuches konstant. Zu diesem Zeitpunkt war daher im allgemeinen ein höheres Körpergewicht zu verzeichnen als zu Beginn der Insulinbehandlung. In den weiteren Spalten der Abb. 1 sind die Rinden- und Markgewichte in Gramm-Papier und ihre prozentualen Anteile, sowie das Gesamtgewicht der Nebennieren in Gramm-Papier enthalten. Bei 83% der Tiere weisen die linken Nebennieren höhere Zahlenwerte auf als die rechten, was mit den Angaben von Hett übereinstimmt.

Nr. der Versuchstiere	Gewicht der Tiere	Rindengewicht in g Papier		Rindengewicht in %		Markgewicht in g Papier		Markgewicht in %		Gesamtgewicht von Rinde und Mark in g Papier	
		l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.
1	15,5	48,5	50	78,9	84,7	13	9	21,1	15,3	61,5	59
2	17	69	46,5	79,8	79,5	17,5	12	20,2	20,5	86,5	58,5
3	13,5	42,5	22,5	79,4	75	11	7,5	20,6	25	53,5	30
4	21	64	68	82,6	81	13,5	16	17,4	19	77,5	84
5	13	45	41	83,3	84,5	9	7,5	16,7	15,5	54	48,5
6	13	36	42,5	80,9	81,7	8,5	9,5	19,1	18,3	44,5	52
7	19	73	50,5	80,7	80,8	17,5	12	19,3	19,2	90,5	62,5
8	19,5	75	71	82,4	83,5	16	14	17,6	16,5	91	85

Abb. 2. Kontrolltiere.

Abb. 2 enthält die Nebennierengewichte, sowie die Mark- und Rindengewichte in Gramm-Papier und Prozent von normalen Mäusen, die aus denselben Würfen stammen wie die Versuchstiere. Da jedoch ein Vergleich der Zahlen in Abb. 1 und 2 nicht ohne weiteres den Unterschied zwischen den Nebennieren der behandelten und unbehandelten Tiere erkennen läßt, wurden die Durchschnittswerte für Rinde und Mark berechnet und in Abb. 3 zusammengestellt. Die Rindengewichte der Versuchstiere weisen gegenüber den normalen Tieren einen deutlichen Gewichtsunterschied auf. Die Anordnung der Versuchstiere nach Tagen zeigt ein Anwachsen der Rindensubstanz mit der Dauer der Versuchszeit und damit besonders deutlich die Beeinflußbarkeit der Nebennierenrinde durch das Insulin.

Zahl der Versuchs- u. Normaltiere	Versuchstage	Rindengewicht in g Papier		Rindengewicht in %		Markgewicht in g Papier		Markgewicht in %		Gesamtgewicht von Rinde und Mark (r+l) in %	
		l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	l. N.N.	r. N.N.	Rinde	Mark
8 (Normaltiere)	—	56,62	49,0	81,03	83,43	13,25	10,93	18,97	16,57	82,23	17,77
20 (Versuchstiere)	—	71,27	66,42	83,51	84,42	14,07	12,25	16,49	15,58	83,96	16,03
2 „	1	42,50	24,50	82,10	83,76	9,25	4,75	17,90	17,24	82,93	17,57
1 „	4	74,50	60,0	84,2	81,6	14,0	13,50	15,80	18,43	82,9	17,10
1 „	5	76,0	77,0	82,2	81,9	16,5	17,0	17,80	18,1	82,1	17,9
1 „	10	91,0	58,5	81,6	82,4	20,5	12,5	18,40	17,6	82,0	18,0
9 „	11	61,72	53,94	82,9	83,35	12,6	10,7	18,03	16,65	83,16	17,34
2 „	14	67,75	61,0	85,09	84,29	11,75	11,25	14,91	15,71	84,69	15,31
4 „	15	82,37	68,25	83,42	84,52	16,37	12,5	16,58	15,48	83,97	16,03
2 „	18	81,75	86,0	85,6	83,72	13,75	16,25	14,4	16,28	84,66	15,34

Abb. 3. Durchschnittswerte der Rinden- und Markgewichte von normalen und behandelten Tieren.

Die folgenden Zahlen zeigen, daß unser Ergebnis auch strengen Maßstäben der Statistik genügt. Die beiden ersten Rubriken enthalten die Mittelwerte und ihre Streuungen. Die dritte Rubrik enthält die Differenz der Mittelwerte und ihrer Streuung, die vierte Rubrik die Differenz der Mittelwerte dividiert durch die Streuung der Differenz[1]).

	Normale Tiere	Behandelte Tiere	Differenz	Differenz / Streuung der Differenz
Rindengewicht in % für beide Nebennieren zusammen	$162{,}3 \pm 1{,}4$	$167{,}3 \pm 0{,}7$	$5{,}0 + 1{,}6$	3,1
Markgewicht in % für beide Nebennieren zusammen	$37{,}6 \pm 1{,}5$	$32{,}6 \pm 0{,}7$	$5{,}0 \pm 1{,}6$	3,1

1) Streuung der Durchschnittswerte:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma\, d^2}{n\,(n-1)}}$$

Streuung der Differenz:

$$\pm \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}$$

In allen vier Kollektiven sind die Streuungen der Durchschnittswerte gering und die Differenzen beweisend.

Um die Mark- und Rindenverhältnisse bei den Nebennieren von normalen und mit Insulin behandelten Tieren klarer zum Ausdruck zu bringen, wurden Kurven angelegt. Abb. 4 zeigt das Verhältnis des Gesamtgewichtes von Rinde und Mark zum Körpergewicht. Bei den mit Insulin gespritzten Tieren liegen die Nebennierengewichte deutlich über den der normalen Tiere, wobei beide Kurven eine aufsteigende Tendenz zeigen. Es fragt sich nun, wie sich bei der somit erwiesenen Vergrößerung der Nebennieren infolge Insulinbehandlung die Mark- und Rindenanteile verhalten. Hierüber gibt die Abb. 5 Aufschluß. Die unteren Kurven geben das Verhältnis des Nebennierenmarkes zum Körpergewicht bei behandelten und normalen Tieren wieder.

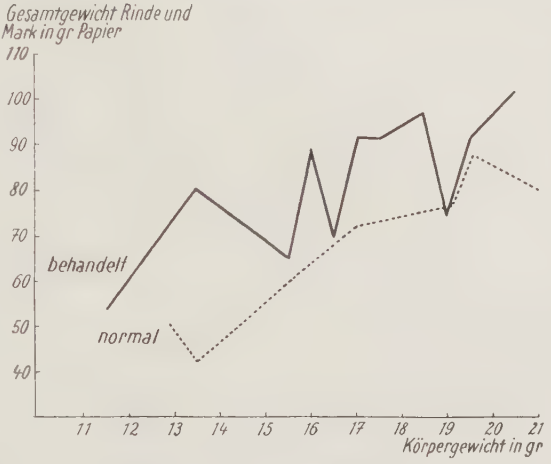

Abb. 4. Verhältnis des Gesamtgewichtes von Rinde (r + l) und Mark (r + l) in Gramm-Papier zum Körpergewicht bei normalen und behandelten Tieren.

Die beiden Kurven zeigen keine größere Abweichung, so daß geschlossen werden kann, daß das Nebennierenmark an der Vergrößerung der Nebennieren der mit Insulin behandelten Tiere nicht beteiligt ist. Ganz anders dagegen liegen die Verhältnisse bei der Rinde. Die oberen Kurven in Abb. 5 überlagern oder überschneiden sich nicht. Während die Rindenkurve von den normalen Tieren Papiergewichte zwischen 30 und 60 g anzeigt, bewegt sich die Kurve der behandelten Tiere zwischen 40 und 100 g Papiergewicht. Das Insulin bewirkt bei längerer und regelmäßiger Amplikation bei der weißen Maus eine Hypertrophie der Nebennierenrinde. Das Körpergewicht scheint für die Beurteilung der gewichtsmäßigen Größe der Nebennieren doch eine größere Rolle zu spielen, als bisher angenommen wurde. Denn die Abb. 4

zeigt, daß die Nebennierengewichte entgegen der Angabe von Hett auch noch jenseits eines Körpergewichtes von 13 g Maus mit diesem weiter ansteigen und zwar nicht nur bei den behandelten, sondern auch bei den unbehandelten Tieren. Um so auffallender ist aber der Befund, daß auf der einen Seite das Gesamtnebennierengewicht und auf der anderen das Rindengewicht bei den mit Insulin gespritzten Tieren gegenüber der Norm deutlich erhöht ist. Im Gegensatz zur Rinde behält das Mark eine vom Körpergewicht und der Insulinbehandlung nahezu unabhängige Größe bei (Abb. 5).

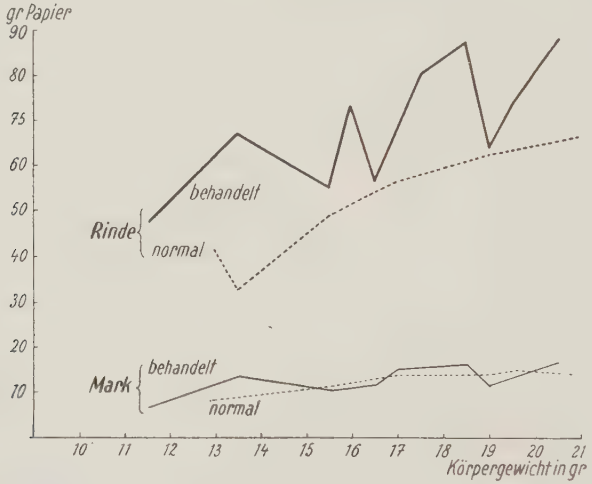

Abb. 5. Verhältnis von Körpergewicht zu Rinden- und Markgewicht in Gramm-Papier bei normalen und behandelten Tieren.

Schließlich war es noch von besonderem Interesse, zu untersuchen, wie sich die beiden Nebennierenanteile, insbesondere die Rinde, zur Dauer der Behandlung mit Insulin verhielten. Zu dem Zweck wurden die prozentualen Anteile von Rinde und Mark am Gesamtgewicht der Nebennieren in Gramm-Papier bestimmt und in Beziehung zur Anzahl der Tage gesetzt, die die Tiere mit Insulin gespritzt wurden. Die Nebennierenrinde (Abb. 6) zeigt bis zum 4. Tage der Behandlung eine geringe prozentuale Zunahme, vom 5.—10. Tage dagegen wieder ein Absinken auf den ursprünglichen Stand. Erst vom 10. Tage ab ist ein rasches und fast stetes Ansteigen der Kurve zu verzeichnen. Das Nebennierenmark verhält sich genau umgekehrt (Abb. 6). In den ersten Tagen der Insulin-

behandlung erfährt es eine geringe Abnahme, um bis zum 10. Tage wieder etwas an Volumen zuzunehmen. Vom 10. Tage der Insulinbehandlung ab erfolgt dann ein steiler Sturz der Marksubstanz, während die Rinde in fast dem gleichen Maße prozentual an Volumen zunimmt. Da die Rinde das Mark an Volumen weit übertrifft, muß ihre dem Markverlust prozentual gleiche Volumenzunahme zu einer Vergrößerung der Nebenniere führen. Damit ist erneut bewiesen, daß die Vergrößerung der Nebennieren bei Insulinverabreichung ausschließlich durch die Nebennierenrinde erfolgt. Andererseits

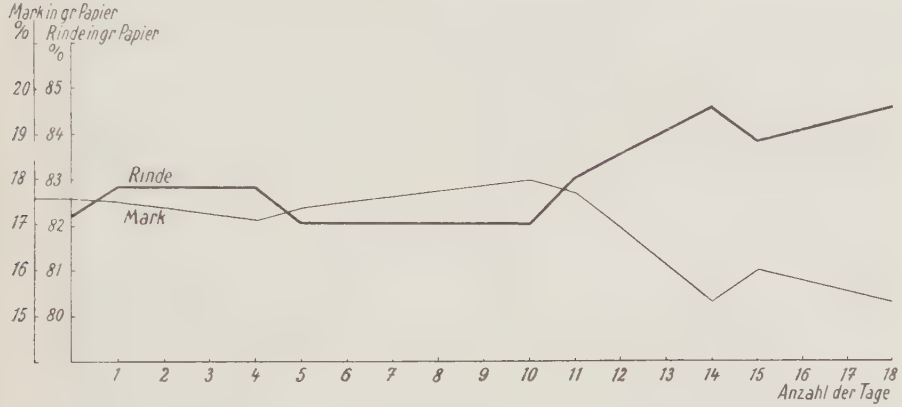

Abb. 6. Verhalten der Rinden- und Markgewichte (r + l) in % zur Dauer der Behandlung (Anzahl der Tage) oder der gesamten Insulindosis.

bleibt die Insulinwirkung, wie zu erwarten, aber auch nicht ohne Einfluß auf das Nebennierenmark.

Besprechung der Befunde.

Während Hofmann, Mainzer und Poll ausschließlich die qualitativen Veränderungen der Nebenniere nach kurzfristiger Insulinbehandlung untersuchten, wurde in vorliegender Arbeit eine quantitative Analyse bei längerer Insulinbehandlung angestrebt. Die bisherigen Angaben über Vergrößerung der Nebenniere als Folge von Insulinbehandlung stützen sich im allgemeinen auf makroskopische Beobachtungen schlechthin. Für solche Beobachtungen wie auch zum Wiegen ist die Mäusenebenniere zu klein. Es wurde daher die Papierauswertungsmethode angewandt. Riddle, Honeywell und Fischer (6) stellten bei der Taube eine erhebliche Größen-

zunahme der Nebenniere nach Insulininjektion fest. Bekanntlich gibt es noch andere Faktoren, die Veränderungen an den Nebennieren hervorrufen können, so vor allem die Schwangerschaft und die Kastration. Infektionskrankheiten führen außerdem zu einer Herabsetzung des Lipoidgehaltes der Nebennierenrinde. Daraus wurde geschlossen, daß die Nebennierenrinde eine entgiftende Tätigkeit ausübt. Um Größenunterschiede der Nebennieren zu vermeiden, die durch Schwangerschaften bedingt sein können, wurden zu den Versuchen nur männliche Mäuse verwandt. Die Maus ist für quantitative Untersuchungen an den Nebennieren insofern besonders gut geeignet, als Mark und Rinde in sich geschlossene Gewebsmassen darstellen, die scharf voneinander getrennt sind.

Wie bereits hervorgehoben, beschränkten sich die bisherigen Untersuchungen über den Einfluß des Insulins auf die Nebennieren im wesentlichen auf die Feststellung histologischer Veränderungen von Rinde und Mark. Die dabei angewandten Insulindosen überschritten ein Vielfaches der sog. Krampfdosis der weißen Maus und mußten den Tod der Tiere in Kürze herbeiführen. Um eine möglichst lange und nachhaltige Insulinwirkung auf die Nebennieren zu erzielen, erhielten unsere Versuchstiere zunächst eine kleinere Insulinmenge als diejenige, die der Krampfdosis entspricht. Auf diese Weise gelang es, die Tiere unter allmählicher Steigerung der Insulindosis bis zur Krampfdosis bis zu 18 Tagen am Leben zu erhalten. Die Gesamtdosis, die die Tiere erhielten, betrug im allgemeinen nicht über 0,1 E und ist damit unvergleichlich kleiner als die massierte Dosis von 10—20 E, die Poll seinen Versuchsmäusen auf einmal injizierte und dann allerdings erhebliche histologische Veränderungen an Mark und Rinde beobachtete. Trotz Verteilung einer kleinen Insulindosis über eine größere Anzahl von Tagen weisen die Nebennieren, wie aus den Untersuchungsbefunden hervorgeht, charakteristische Veränderungen quantitativer Art auf. Dem geübten Auge erschienen die Nebennieren der mit Insulin gespritzten Tiere auch schon makroskopisch etwas größer als bei den normalen Tieren. Diese Beobachtungen fanden ihre Bestätigung durch die Bestimmung der Papiergewichte und deren kurvenmäßige Auswertung. Dabei zeigte sich zunächst, daß die Nebennieren der behandelten Tiere im ganzen ein höheres Gewicht besitzen als die der normalen Tiere. Es fragte sich aber, wie sich die beiden sowohl histologisch, als auch funktionell grundverschiedenen Gewebsanteile der Neben-

niere, nämlich Mark und Rinde, bei diesem auffallenden Befund verhielten. Es ließ sich zeigen, daß Rinde und Mark mengenmäßig von der Norm abweichen, dabei aber ein gegensätzliches Verhalten an den Tag legen. So ist die Hypertrophie der Nebennieren als die Folge der Insulinbehandlung ausschließlich auf eine Hypertrophie der Rinde zurückzuführen. Im Gegensatz zur Rinde erfährt das Mark einen Substanzverlust, welcher der Rindenhypertrophie prozentual annähernd gleich ist. Diese Umstellung der Nebenniere trat bei der eingeschlagenen Versuchsanordnung erst nach dem 10. Tage der Behandlung deutlich in Erscheinung und ist als Zeichen der protahierten Insulinwirkung anzusehen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Veränderung der Nebenniere rascher vor sich geht, wenn höhere Insulindosen verabfolgt werden. Allerdings dürfte es dann kaum gelingen, die Versuchstiere so lange wie bei unserer Versuchsanordnung am Leben zu erhalten. Die Einwirkung des Insulins auf die Nebennieren ist zweifellos in hohem Maße abhängig von der Größe der Insulingabe und der Zeit, innerhalb welcher diese verabfolgt wird. Die von uns beobachteten Veränderungen im Strukturbild der Nebennierenrinde waren nur gering oder fehlten vollständig. Wenn dieser Befund im Gegensatz zu den Beobachtungen von Poll steht, so erklärt sich das ohne weiteres aus der Kleinheit der von uns angewandten Insulindosen und deren Verteilung auf einen langen Zeitraum. Aus demselben Grunde war auch die Chromierbarkeit des Markes bei den mit Insulin gespritzten Tieren gegenüber den normalen nicht merklich herabgesetzt. Dagegen geht die Verminderung der Marksubstanz aus den Gewichtszahlen und den Markkurven deutlich hervor. Kahn (7) fand außer einer Herabsetzung der Chromierbarkeit auch eine ausgesprochene Verschmälerung und Schrumpfung des Markes beim Kaninchen. Er konnte ferner nachweisen, daß Splanchnicusdurchschneidung das Mark gegen Veränderung durch das Insulin schützt. Hierin unterscheidet sich also die Wirkung des Insulins auf das Nebennierenmark grundsätzlich von der Wirkung toxischer Substanzen. Es wäre noch zu untersuchen, ob durch Splanchnicusdurchschneidung auch die Veränderung und Hypertrophie der Nebennierenrinde durch das Insulin verhindert werden können.

Die Veränderung des Markes, insbesondere die Herabsetzung der Chromierbarkeit, wird auf die vermehrte Abgabe von Adrenalin bezogen. Wie eingangs hervorgehoben wurde, haben die Unter-

suchungen von Laszt und Verzar ergeben, daß die Nebennierenrinde an den Phosphorylierungsvorgängen im tierischen Organismus maßgeblich teilnimmt, die für die Resorption der Zucker und Fette von ausschlaggebender Bedeutung sind. Die zusätzliche Zufuhr von Insulin hat aber eine Erhöhung des Kohlehydratstoffwechsels und offensichtlich auch erhöhten Fettansatz zur Folge, was ja auch aus der Gewichtszunahme der Versuchstiere eindeutig hervorgeht. In diesem Zusammenhang sei noch an die Verwendung des Insulins bei Mastkuren erinnert. Es wäre daher denkbar, daß die Rindenhypertrophie eine Folge erhöhter Inanspruchnahme der Rinde bei der Resorption und Verarbeitung der Kohlehydrate ist. Daß es sich hierbei lediglich um eine Annahme handelt, braucht nicht besonders betont zu werden. Die Richtigkeit dieser Annahme könnte sogar dadurch in Zweifel gesetzt werden, daß der Nebennierenrinde das Verhalten des Nebennierenmarkes bei künstlicher Insulinzufuhr gegenübergestellt wird. Die Mehrabgabe von Adrenalin hat nämlich nicht eine Hypertrophie, sondern eine Schrumpfung der Marksubstanz zur Folge. Eine andere Erklärung wäre vielleicht die, daß das Insulin, ähnlich wie die Giftstoffe gewisser Krankheitserreger, toxisch wirkt und mit Hilfe der Nebennierenrinde entgiftet wird. Kann zwar somit die Hypertrophie der Nebennierenrinde bei Insulinbehandlung als erwiesen betrachtet werden, so bleiben zunächst die Erklärungsversuche dafür doch nur hypothetisch. Vielleicht ist auch hier wie bei der Hypoplasie der Nebenniere die Hypophyse im Spiele.

Zusammenfassung.

1. Normal ernährte, weiße männliche Mäuse wurden längere Zeit mit kleinen Insulindosen behandelt.

2. Als Folge der Insulinbehandlung trat bei diesen Tieren eine deutliche Vergrößerung der Nebennieren auf, die durch Bestimmung der Papiergewichte von Rinde und Mark festgestellt wurde.

3. Die Größenzunahme der Nebennieren von den mit Insulin behandelten Tieren ist lediglich auf eine Hypertrophie der Nebennierenrinde zurückzuführen. Dagegen war das Nebennierenmark verkleinert.

4. Die qualitativ zu wertenden histologischen Veränderungen von Mark und Rinde waren offensichtlich infolge Kleinheit der angewandten Insulindosen nur geringfügiger Natur.

5. Eine eindeutige Erklärung für die Rindenhypertrophie bei Verabfolgung von Insulin läßt sich zur Zeit nicht geben[1]).

Schriftenverzeichnis.

1. Tonutti und Wallraff: Z. f. mikr.-anat. F. 44, 532 (1938).
2. Verzar und Laszt: Biochem. Z. 159, 292 (1937); Schweiz. Med. Woch. 109, 737 (1935).
3. Mainzer: Wien. klin. Woch. 1231 (1936).
4. Hofmann: Krankheitsforschung 2, 295 (1926).
5. Hett: a) Verh. d. Anat. Ges. 1926, S. 143; b) Z. f. mikr.-anat. F. 13, 428 (1928).
6. Riddle, Honeywell, Fischer: Americ. Journ. of physiol. 68, 61 (1924).
7. Kahn: Pflüger 213, 54 (1926).
8. Poll: Med. Klinik 2, 1717 (1925).

1) Diese Untersuchung wurde auf Anregung von Herrn Dozent Dr. Wallraff durchgeführt.

Lebenslauf.

Als Sohn des Oberschullehrers Gustav Nikeleitis und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Piegsa, wurde ich am 24.4. 1914 in Altraudten, Kr. Steinau a/O. geboren. Zunächst besuchte ich dort die Grundschule und später die Reform-Realgymnasien in Lüben und Sprottau. Nach bestandener Reifeprüfung im März 1935, nahm ich 1/2 Jahr am freiwilligen Arbeitsdienst teil. Im Wintersemester 1935/36 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Breslau und bestand dort am 27.10.1936 den 1. Abschnitt und am 5.4.1938 den 2. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Im August 1939 war ich in der Erntehilfe und wurde am 1.9.39 zum Heeresdienst herangezogen. Am 15.2. habe ich mich als Soldat nach 5 klinischen Semestern zum Staatsexamen gemeldet und dieses am 5.9.1940 an der Universität Breslau bestanden.

Bruno Nikeleitis.